Y a-t-il encore une place pour l'héparine non fractionnée dans la maladie thromboembolique veineuse ?

Guy Meyer

Service de pneumologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris ; université Paris-Descartes-Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France.
guy.meyer@egp.aphp.fr

Le traitement de la maladie veineuse thromboembolique a vu apparaître de nombreuses molécules ces 30 dernières années ; des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) au fondaparinux jusqu'au développement récent des inhibiteurs directs oraux des facteurs Xa et IIa.[1] Chacune de ces étapes a permis une simplification du traitement et, au moins pour les HBPM et les nouvelles molécules orales, une amélioration de l'efficacité ou de la sécurité d'emploi en comparaison avec l'ancienne association de l'héparine non fractionnée et des antagonistes de la vitamine K (AVK). Dans ces conditions, reste-t-il des indications pour l'héparine non fractionnée, molécule vieille de plus de 100 ans, difficile à manier et qui nécessite une surveillance biologique étroite et comporte un risque de thrombopénie virtuellement éliminé avec les médicaments plus récents ?

Les HBPM et les anticoagulants oraux directs, pour la chirurgie orthopédique de la hanche et du genou, ont maintenant pris une place quasiment exclusive dans la prévention des complications thromboemboliques postopératoires, notamment du fait d'une meilleure tolérance. En milieu médical, les HBPM ont également pris une place quasi exclusive dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse, probablement du fait de leur administration en une prise quotidienne, alors qu'aucune étude n'a formellement démontré leur supériorité par rapport à l'héparine non fractionnée dans cette circonstance ; leur avantage en termes de sécurité étant au mieux anecdotique.[2]

Toutes les nouvelles molécules, héparines de bas poids moléculaire, fondaparinux et anticoagulants oraux directs, partagent la même contre-indication absolue, l'insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min calculée par la formule de Cockcroft et Gault, quand elles sont employées à posologie curative. Dans cette circonstance, force est de recourir à l'héparine non fractionnée (*v.* tableau) même si celle-ci est également associée à de plus nombreuses complications hémorragiques en présence d'une insuffisance rénale. Aucune donnée prospective n'autorise à employer les autres molécules à des doses plus faibles ou en adaptant la posologie à un paramètre de l'hémostase de type activité anti-Xa pour les HBPM.

La deuxième indication résiduelle de l'héparine non fractionnée dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse est constituée par les circonstances à haut risque hémorragique ; suites immédiates de chirurgie ou de traumatisme et reprise d'un traitement après hémorragie. L'héparine non fractionnée n'est pas associée à un moindre risque hémorragique que les autres molécules ; les méta-analyses les plus récentes indiquent au contraire un avantage pour les HBPM.[1]

L'héparine non fractionnée a toutefois des propriétés pharmacologiques intéressantes dans ces circonstances, sa demi-vie, beaucoup plus courte que celle des héparines de bas poids moléculaire, du fondaparinux et des anticoagulants oraux directs, est particulièrement adaptée. De plus, l'existence d'un antidote spécifique, le sulfate de protamine, beaucoup moins efficace avec les HBPM, permet d'obtenir une réversion de l'anticoagulation particulièrement rapide et utile en cas de saignement grave.

En revanche, la prise en charge des récidives thromboemboliques sous traitement adapté, qui fait encore souvent appel à l'héparine non fractionnée, souvent considérée comme le traitement de référence, n'a aucune justification. Si la récidive survient sous antagonistes de la vitamine K, il faut rechercher un cancer sous-jacent et remplacer ces molécules par une HBPM ; si au cours d'un cancer, la récidive survient sous HBPM, il faut augmenter sa posologie de 20 %. •

RÉFÉRENCES

1. **Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.** Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e419S-94S.
2. **Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al.** Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e195S-226S.

G. Meyer déclare participer à des essais cliniques comme co-investigateur, expérimentateur non principal, ou collaborateur à l'étude pour les entreprises Daiichi Sankyo, Bayer, Sanofi Aventis et Leo Pharma ; être invité à donner des Conférences, en qualité d'intervenant non rémunérées par Leo Pharma, Sanofi Aventis, Boehringer-Ingelheim et Bayer ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer et Daiichi Sankyo.

TABLEAU

Indications de l'héparine non fractionnée dans la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique

Maladie veineuse thromboembolique	Indications de l'héparine non fractionnée
Prévention de la maladie – médicale – chirurgicale	Insuffisance rénale sévère* et poids < 80 kg
Traitement de la maladie	Insuffisance rénale sévère Circonstance à haut risque hémorragique

* Clairance à la créatinine < 30 mL/min selon Cockcroft et Gault.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN